

PCT

ORGANISATION MONDIALE
BREVETS

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU D

(51) Classification internationale des brevets 6 :

A61K 31/28

A1

WO 9604904A1

(43) Date de publication internationale: 22 février 1996 (22.02.96)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/IB95/00614

(22) Date de dépôt international: 7 août 1995 (07.08.95)

(30) Données relatives à la priorité:
2462/94-6 8 août 1994 (08.08.94) CH(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): DEBIO-
PHARM S.A. [CH/CH]; 17, rue des Terreaux, Case postale
82, CH-1000 Lausanne 9 (CH).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): IBRAHIM, Houssam
[CH/CH]; 16, chemin des Etourmelles, CH-1255 Veyrier
(CH). MAUVERNAY, Rolland-Yves [FR/CH]; 17, rue des
Terreaux, CH-1003 Lausanne (CH).(74) Mandataire: MICHELI & CIE; 122, rue de Genève, Case
postale 61, CH-1226 Thônex (CH).(81) Etats désignés: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW,
MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ,
TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE,
CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML,
MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ,
UG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: PHARMACEUTICALLY STABLE OXALIPLATINUM PREPARATION

(54) Titre: PREPARATION PHARMACEUTIQUEMENT STABLE D'OXALIPLATINE

(57) Abstract

A pharmaceutically stable oxaliplatinum preparation for parenteral administration comprises an aqueous solution of oxaliplatinum, in a concentration of 1 to 5 mg/ml, and with a pH in the range of 4.5 to 6. The aqueous oxaliplatinum solution is advantageously provided as a ready-to-use preparation in a sealed container.

(57) Abrégé

Cette invention concerne une préparation pharmaceutiquement stable d'oxaliplatine pour administration par voie parentérale, qui est constituée par une solution d'oxaliplatine dans l'eau en une concentration de 1 à 5 mg/ml, dont le pH est de 4,5 à 6. Cette solution aqueuse d'oxaliplatine se présente avantageusement sous la forme d'une préparation prête à l'emploi qui est contenue dans un récipient fermé hermétiquement.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

PREPARATION PHARMACEUTIQUEMENT STABLE D'OXALIPLATINE

La présente invention concerne une préparation pharmaceutiquement stable d'oxaliplatine pour administration par voie parentérale.

L'oxaliplatine (Dénomination Commune Internationale) est un isomère optique préparé en 1978 par Y. Kidani parmi un mélange de dérivés du diaminocyclohexane (dachplatine), à savoir le complexe cis-oxalato du platine II du trans-1-1,2-diaminocyclohexane ou selon "Who Drug Information", vol. 1, no 4, 1987, le (oxalato(2-)0,0') platine de la (1R,2R)-1,2-cyclohexane-diamine-N,N'. Ce composé complexe du platine est connu pour présenter une activité thérapeutique comparable, voire supérieure, à celle des autres composés complexes connus du platine, tel que le cisplatine par exemple.

Comme ce dernier, l'oxaliplatine est un agent antinéoplasique cytostatique utilisable dans le traitement thérapeutique de divers types de cancers, et plus particulièrement ceux du colon, des ovaires, des voies respiratoires supérieures, et les cancers épidermoïdes, ainsi que des tumeurs à cellules germinales (testicules, médiastin, glande pinéale, etc..). En plus des exemples mentionnés ci-dessus de l'utilisation de l'oxaliplatine, on peut en outre citer les cancers du colon résistant aux pyrimidines, cancers du poumon non à petites cellules, lymphomes non Hodgkiniens, cancers du sein, cancers des voies aéro-digestives supérieures, mélanomes malins, hépatocarci-

- 2 -

nomes, cancers urothéliaux, cancers de la prostate, etc.. et de manière plus éparse d'autres types de tumeurs solides.

Actuellement, au stade des essais pré-cliniques et cliniques, l'oxaliplatine est présentée de préférence sous forme d'un lyophilisat pour perfusion en flacon, dont la préparation injectable est reconstituée avant administration avec de l'eau pour préparations injectables (ppi) ou du glucose à 5% isotonique, puis dilué dans un soluté glucosé à 5%, pour pouvoir ensuite être administré par voie intraveineuse en perfusion.

Or, une telle présentation implique un procédé de fabrication (lyophilisation) qui est relativement complexe et coûteux, ainsi qu'une opération de reconstitution au moment de l'usage qui est délicate et nécessite une attention particulière. De plus, il s'est avéré qu'en pratique cette technique pouvait présenter des risques d'une mauvaise manipulation lors de la reconstitution extemporanée de la solution; en effet, il est courant d'utiliser pour reconstituer des préparations pharmaceutiques injectables à partir de lyophilisats, ou pour diluer des préparations liquides, une solution de NaCl 0,9%; or, l'utilisation par erreur d'une telle solution dans le cas de la forme lyophilisée de l'oxaliplatine serait très dommageable pour ce principe actif qui forme un précipité (dérivé dichlorodach-platine) avec le NaCl et conduit à la dégradation rapide dudit produit.

Ainsi, pour éviter tout risque de manipulation erronée et fournir au médecin ou à l'infirmière une préparation d'oxaliplatine qui soit utilisable sans nécessiter

- 3 -

les manipulations précitées, on a cherché à obtenir une solution injectable d'oxaliplatine prête à l'emploi, et qui reste en outre pharmaceutiquement stable avant utilisation pendant une durée acceptable selon les standards en vigueur, plus simple et moins coûteuse à fabriquer que le lyophilisat, tout en présentant une pureté chimique (pas d'isomérisation) et une activité thérapeutique équivalentes à celles du lyophilisat reconstitué. Ceci constitue le but de la présente invention.

Les présents inventeurs ont pu montrer que ce but pouvait être atteint, et ceci de manière tout à fait surprenante et inattendue, en utilisant comme forme galénique pour administration par voie parentérale une solution aqueuse de l'oxaliplatine, dont la concentration en principe actif et le pH se situent dans des plages de valeurs respectives bien déterminées, et qui soit libre de tout agent acide ou alcalin, de tampon ou d'autre additif. Il a notamment été constaté que des solutions aqueuses d'oxaliplatine ayant une concentration inférieure à environ 1mg/ml ne sont pas suffisamment stables.

En conséquence, l'objet de la présente invention consiste en une préparation pharmaceutiquement stable d'oxaliplatine pour administration par voie parentérale constituée par une solution d'oxaliplatine dans l'eau en une concentration de 1 à 5 mg/ml et dont le pH est de 4,5 à 6, la teneur en oxaliplatine dans la préparation représentant au moins 95% de la teneur initiale et la solution restant limpide, incolore et exempte de précipité après conservation pendant une durée pharmaceutiquement acceptable. Cette préparation est libre de tous autres consti-

- 4 -

tuants, et ne devrait en principe pas contenir plus de 2% environ d'impuretés.

De préférence, la concentration dans l'eau de l'oxaliplatine est d'environ 2 mg/ml, et le pH de la solution a une valeur moyenne d'environ 5,3.

La stabilité de la solution aqueuse de l'oxaliplatine a pu être également confirmée par la mesure du pouvoir rotatoire spécifique, dont la valeur se situe entre +74,5° et +78,0°.

Ainsi, il faut comprendre ici l'expression "stable pharmaceutiquement" également en ce qui concerne la stabilité du pouvoir rotatoire spécifique de l'oxaliplatine, c'est-à-dire la pureté optique de la solution (pas d'isomérisation). D'autre part, la durée "pharmaceutiquement acceptable" pendant laquelle la préparation selon l'invention doit rester stable doit être comprise ici comme correspondant aux standards généralement admis dans le domaine, c'est-à-dire par exemple pendant environ 3 à 5 ans à température ambiante ou à température du réfrigérateur.

La fabrication de la préparation selon l'invention peut être effectuée de préférence par dissolution de l'oxaliplatine dans de l'eau pour préparations injectables (ppi), éventuellement sous agitation contrôlée et préchauffage à environ 40°C, et suivie par une filtration de clarification et une ou plusieurs filtrations de stérilisation. Après remplissage et fermeture du conditionnement primaire choisi, la préparation peut encore être stérilisée par une étape d'autoclavage.

De préférence, la préparation selon l'invention est sous la forme d'une solution aqueuse d'oxaliplatine prête

- 5 -

à l'emploi et contenue dans un récipient fermé hermétiquement.

Selon une forme particulière de l'invention, la préparation selon l'invention est présentée sous la forme d'une dose active unitaire injectable par perfusion de 50 ou de 100 mg d'oxaliplatine dans une quantité d'eau pour préparations injectables (ppi) choisie selon la concentration désirée.

Cette dose est avantageusement contenue dans un flacon en verre neutre pour usage pharmaceutique, fermé par un bouchon dont au moins la surface s'étendant à l'intérieur du flacon est inerte vis-à-vis de la solution aqueuse d'oxaliplatine, l'espace entre ladite solution et ledit bouchon étant éventuellement rempli d'un gaz inerte.

Le récipient fermé hermétiquement peut également être, par exemple, une poche souple pour perfusion, une ampoule ou encore un élément constitutif d'un dispositif de perfusion muni d'une micropompe d'injection.

La solution aqueuse d'oxaliplatine peut être administrée par voie intraveineuse à l'aide des instruments conventionnels, le cas échéant conjointement à d'autres agents thérapeutiquement actifs ou non, dans des conditions physico-chimiquement compatibles avec ce dérivé du platine, et conformément aux pratiques ayant cours en thérapie cancéreuse.

L'oxaliplatine peut être prescrit à des doses de 50 à 200 mg/m² de surface corporelle, de préférence d'environ 100 à 130 mg/m² par cycle, la durée de l'administration étant d'environ 2 à 5 heures, les cycles étant en général

- 6 -

espacés de 3 à 5 semaines, et le traitement complet pouvant atteindre 6 à 10 cycles.

L'invention sera maintenant illustrée en référence aux exemples ci-après qui décrivent plus en détails la préparation injectable selon l'invention, sa fabrication et sa stabilité dans le temps.

Exemple 1 : Préparation de la solution aqueuse d'oxaliplatine

Dans un récipient thermostabilisable en verre ou en acier inoxydable, on introduit environ le 80% de la quantité d'eau ppi désirée, dont la température est amenée à $40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}$ sous agitation (800-1200 tpm).

La quantité d'oxaliplatine nécessaire pour obtenir une concentration par exemple de 2 mg/ml est pesée séparément, puis ajoutée dans l'eau préchauffée. Le récipient de pesage est rincé trois fois avec de l'eau ppi, laquelle est également ajoutée dans le mélange principal. Celui-ci est encore agité à la température précitée pendant 30 min ± 5 , éventuellement plus longtemps si nécessaire, c'est-à-dire jusqu'à complète dissolution de l'oxaliplatine. Selon une variante, l'eau utilisée peut être soumise à un barbotage d'azote pour diminuer sa teneur en oxygène.

La solution est ensuite ajustée à son volume ou son poids souhaité par addition d'eau ppi, puis homogénéisée pendant encore 10 min ± 2 (800-1200 tpm), et enfin refroidie jusqu'à environ 30°C , toujours sous agitation. On recueille à ce stade des échantillons de la solution pour effectuer les tests et contrôles usuels, et on soumet la solution à une filtration aseptique de clarification de

- 7 -

manière connue en soi, et on conserve la solution entre 15 et 30°C avant conditionnement.

De préférence, on utilise comme oxaliplatine de départ un produit apyrogène, de qualité pharmaceutique et optiquement pur (> 99,5%), par exemple tel qu'obtenu par le procédé breveté de Tanaka KK.

Exemple 2 : Conditionnement

La solution aqueuse d'oxaliplatine, par exemple à 2 mg/ml, est ensuite conditionnée de manière aseptique et de préférence sous atmosphère inerte, par exemple d'azote, dans des flacons stérilisés en verre de 50 ml et dépyrogénéisés.

Pour obtenir une meilleure stabilité de la solution aqueuse d'oxaliplatine, on utilise de préférence du verre neutre de type I.

Comme bouchon, on peut utiliser par exemple des bouchons en Téflon ou en un élastomère à base de butyles halogénés, éventuellement pourvus d'un revêtement approprié, notamment en polymère fluoré (par exemple du type "Omni-flex" de Helvoet Pharma), de telle sorte qu'au moins la surface s'étendant à l'intérieur du flacon soit inerte, vis-à-vis de la solution aqueuse d'oxaliplatine.

L'espace entre le bouchon et la solution aqueuse d'oxaliplatine peut éventuellement être rempli d'un gaz inerte, par exemple de l'azote.

- 8 -

Exemple 3 : Tests de stabilité

Des tests de stabilité dans le temps ont été effectués sur des solutions aqueuses d'oxaliplatine obtenues comme décrit précédemment et conservées dans des conditions de conditionnement différentes, plus particulièrement avec deux types de bouchons différents, à savoir :

Bouchon A : "Omniflex"
" A(N) : " (avec espace rempli d' N_2)
" B : "Grey Butyl" (idem)

Les tests ont été effectués sur 13 semaines et à plusieurs températures différentes, à savoir $5^{\circ}\text{C} \pm 3$ (température du réfrigérateur), $27,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5$ (température ambiante), 40° (à 75% d'humidité relative) et 50°C pour créer une "accélération artificielle" du phénomène de dégradation dans le temps de stockage; de plus, le test à $27,5^{\circ}\text{C}$ a été répété en présence d'une source lumineuse importante (1100 lux).

Une des techniques employées est celle couramment pratiquée dans le domaine de l'art, à savoir par chromatographie liquide à haute performance (CLHP), par exemple selon la méthode décrite dans le J. of the Parenteral Drug Assoc., p. 108-109, 1979, afin notamment d'obtenir par analyse des pics chromatographiques la teneur et le % des impuretés, dont la principale identifiée est dans le cas présent l'acide oxalique. De plus, pour chaque essai, le pH, la couleur et l'opalescence de la solution ont été également mesurées par une méthode classique décrite dans la pharmacopée.

- 9 -

Les résultats obtenus, qui sont résumés sur le Tableau ci-après, démontrent que dans toutes les conditions testées la stabilité de la solution aqueuse d'oxaliplatine selon l'invention peut être considérée comme pharmaceutiquement acceptable, les % respectifs d'oxaliplatine et d'impuretés retrouvés, même après plus de 3 mois de conservation à 50°C, étant à des niveaux encore bien inférieurs à ceux requis, et le pH restant stable. De plus, toutes les solutions sont restées limpides, incolores et exemptes de particules solides visiblement décelables. Enfin, il a également été démontré que les solutions restaient en outre optiquement pures (pas d'isomérisation), le pouvoir rotatoire de l'oxaliplatine étant mesuré entre environ +75,7° et environ +76,2°, soit largement à l'intérieur des normes admises (+74,5 °à + 78,0°)

Une autre série de mesures à température ambiante et à 40°C a également confirmé la stabilité de la solution aqueuse d'oxaliplatine sur une période de plus de 10 mois.

Tableau : voir page 10

- 10 -

TABLEAU

Réf. du test (bouchon)	Cond. de stockage (°C)	Oxaliplatine retrouvé (% quant. initiale)	Impuretés (%)	pH
A	5 + 3	101,0	0,18	5,35
A(N)	"	101,0	0,28	5,35
B	"	100,0	0,28	5,34
A	27,5 ± 2,5	100,0	0,29	5,37
A(N)	"	100,0	0,31	5,33
B	"	100,5	0,37	5,36
A	27,5/1100 lux	100,5	0,34	5,34
A(N)	"	99,5	0,42	5,29
B	"	100,0	0,40	5,37
A	40 (75% H.R.)	100,0	0,35	5,45
A(N)	"	100,5	0,35	5,50
B	"	99,5	0,63	5,47
A	50	99,5	0,49	5,57
A(N)	"	99,0	0,54	5,65
B	"	99,0	1,16	5,59

- 11 -

REVENDICATIONS

1. Préparation pharmaceutiquement stable d'oxaliplatine pour administration par voie parentérale constituée par une solution d'oxaliplatine dans l'eau en une concentration de 1 à 5 mg /ml et dont le pH est de 4,5 à 6, la teneur en oxaliplatine dans la préparation représentant au moins 95% de la teneur initiale et la solution restant limpide, incolore et exempte de précipité après conservation pendant une durée pharmaceutiquement acceptable.

2. Préparation selon la revendication 1 dans laquelle la concentration en oxaliplatine est d'environ 2 mg/ml d'eau et le pH de la solution a une valeur moyenne d'environ 5,3.

3. Préparation selon la revendication 1 ou la revendication 2 dans laquelle la solution d'oxaliplatine a un pouvoir rotatoire spécifique de +74,5° à +78,0°.

4. Préparation selon l'une des revendications 1 à 3, sous la forme d'une solution aqueuse d'oxaliplatine prête à l'emploi et contenue dans un récipient fermé hermétiquement.

5. Préparation selon la revendication 4, caractérisée par le fait que ledit récipient contient une dose active unitaire et injectable par perfusion de 50 ou de 100 mg

- 12 -

d'oxaliplatine.

6. Préparation selon la revendication 4 ou la revendication 5, caractérisée par le fait que ledit récipient est un flacon en verre pour usage pharmaceutique et fermé par un bouchon dont au moins la surface s'étendant à l'intérieur du flacon est inerte vis-à-vis de ladite solution.

7. Préparation selon la revendication 6, caractérisée par le fait que l'espace entre ladite solution et ledit bouchon est rempli par un gaz inerte.

8. Préparation selon la revendication 4 ou la revendication 5, caractérisée par le fait que ledit récipient est une poche souple pour perfusion ou une ampoule.

9. Préparation selon la revendication 4 ou la revendication 5, caractérisée par le fait que ledit récipient est un élément constitutif d'un dispositif de perfusion muni d'une micropompe d'injection.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De nationale No
PCT/IB 95/00614

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/28

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO,A,94 12193 (DEBIOPHARM S.A.,CH) 9 Juin 1994 voir revendications voir page 5, ligne 20 - ligne 23 voir page 9, ligne 15 - ligne 21 voir page 10, ligne 6 - ligne 8 ---	1-9
A	EP,A,0 486 998 (UNITIKA LTD.,JP) 27 Mai 1992 voir revendications voir exemples -----	1-9

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

*** Catégories spéciales de documents cités:**

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 Octobre 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10.11.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office European des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Descriptive Internationale No

PCT/IB 95/00614

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9412193	09-06-94	AU-B- 5416394	22-06-94
EP-A-0486998	27-05-92	JP-A- 4185601	02-07-92
		CA-A- 2055844	21-05-92
		DE-D- 69103869	13-10-94
		DE-T- 69103869	23-02-95
		US-A- 5204107	20-04-93

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/IB 95/00614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,94 12193 (DEBIOPHARM S.A.,CH) 9 June 1994 see claims see page 5, line 20 - line 23 see page 9, line 15 - line 21 see page 10, line 6 - line 8 ---	1-9
A	EP,A,0 486 998 (UNITIKA LTD.,JP) 27 May 1992 see claims see examples -----	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 1995

Date of mailing of the international search report

10.11.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 95/00614

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9412193	09-06-94	AU-B- 5416394	22-06-94
EP-A-0486998	27-05-92	JP-A- 4185601	02-07-92
		CA-A- 2055844	21-05-92
		DE-D- 69103869	13-10-94
		DE-T- 69103869	23-02-95
		US-A- 5204107	20-04-93